УДК 602.1:519.85:53.082.9:616-07

В.П. Марценюк[1], А.С. Сверстюк[2], Н.В. Козодій[3]
[1]Університет в Бельсько Бяла, Польща
вул. Вілова, 2, м. Бельсько Бяла, 43309
[2]Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна
вул. Руська, 12, м. Тернопіль, 46001
[3]Тернопільський національний технічний університет імені Івана Пулюя, Україна
вул. Руська, 56, м. Тернопіль, 46001

ПРО ПІДХОДИ ЩОДО МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ БІОСЕНСОРНИХ ТА ІМУНОСЕНСОРНИХ ДИНАМІЧНИХ СИСТЕМ

V.P. Martsenyuk[1], A.S. Sverstiuk[2], N.V. Kozodii[3]
[1]University of Bielsko-Biala, Poland
2, Willowa st., Bielsko-Biala, 43309
[2]Ternopil State Medical University named after I.Ya. Horbachevs′ky, Ukraine
12, Ruska st., Ternopil, 46001
[3]Ternopil National Technical University named after Ivan Pulyuy, Ukraine
56, Ruska st., Ternopil, 46001

ABOUT APPROACHES ON MATHEMATICAL SIMULATION OF BIOSENSOR AND IMMUNOSENSOR DYNAMIC SYSTEMS

У роботі розглянуто математичні моделі біосенсорних та імуносенсорних динамічних систем у вигляді диференціальних рівнянь у частинних похідних. Запропоновано моделі для оптимізації розробки біосенсорів, модель біосенсора в циліндричних координатах, на основі використання кінетики Міхаеліса-Ментена та рівнянь реакції-дифузії. Розроблено модель імуносенсора у вигляді решітчастих деференціальних рівнянь із запізненням. Побудова моделі грунтується на ряді біологічних припущень щодо взаємодії колоній антигенів та антитіл, а також дифузії антигенів. Для опису дискретних у просторі колоній, локалізованих у відповідних пікселях, використовується апарат решітчастих диференціальних рівнянь.

Ключові слова: біосенсор, імуносенсор, решітчасті диференціальні рівняння, диференціальні рівняння із запізненням.

The mathematical models of biosensory and immunosensory dynamical systems in the form of differential equations in partial derivatives are considered in this paper. Models for optimizing the development of biosensors, a biosensor model in cylindrical coordinates, based on the use of Michaelis-Menten kinetics and reaction-diffusion equations are proposed. A model of the immunosensor in the form of lattice partial differential equations with delay was developed. The construction of the model is based on a number of biological assumptions about the interaction of colonies of antigens and antibodies, as well as the diffusion of antigens. For the description of discrete spaces in the space of the colonies, localized in the corresponding pixels, the apparatus of lattice differential equations is used.

Keywords: biosensor, immunosensor, lattice differential equations, differential equations with delay

Вступ

Протягом останніх років спостерігаємо стрімкий розвиток науки і техніки, що зумовило появу нових методів детекції. Тому в науці та промисловості зростає інтерес до біосенсорів. Біосенсори є альтернативою до загальновикористовуваних методів вимірювання, які характеризуються поганою вибірковістю, високою вартістю, поганою стійкістю, низьким відгуком і переважно можуть використовуватися лише висококодосвідченим персоналом. Біосенсори – це аналітичні прилади, які перетворюють процеси біохімічних реакцій на фізичну величину, яку можна виміряти. У своїй конструкції вони використовують біологічні матеріали, які надають високу вибірковість, селективність, точність, дають змогу здійснювати швидкі і прості вимірювання [1].

Біосенсори характеризуються високою ефективністю і широко використову-

ються у харчовій промисловості [2], при захисті навколишнього середовища [3], в оборонній промисловості [4], але найчастіше - у медицині [5-8], як інструмент для постановки діагнозів. У цілому, сімейство біосенсорів ділиться на дві частини. Перша пов'язана з рівнем наближення рецептора до біологічного матеріалу, який використовується в його будові. Рецепторами можуть бути ензим, протеїн, порферін, антиген або антитіло. Друга частина біосенсорів обмежена до шару провідника, де біологічний ефект перетворюється на вимірювальний сигнал, який може бути електрохімічний, імпедансний, амперометричний, оптичний та ін.

Постановка проблеми

Математичні моделі біосенсорів та імуносенсорів повинні враховувати просторово-часові властивості пристроїв, у яких використовується детектор. Відносно просторової організації досліджувана модель повинна ґрунтуватися на певній дискретній структурі, яка буде враховувати взаємодію пікселів імуносенсора. З точки зору часових змін, моделі повинні описувати процеси, відомі як популяційна динаміка. Саме тому проблему становить розробка математичних моделей біосенсорів та імуносенсорів, які б враховували біологічні припущення щодо основних компонент пристрою – симетричну геометрію біосенсора та однорідний розподіл іммобілізованого ферменту та реакції зв'язування у ферментному шарі, кінетичні властивості бактеріальних ферментативних реакцій, кінетику Міхаеліса-Ментена, колоній антигенів і антитіл, локалізованих у пікселях, дифузії колонії антигенів між пікселями та ін.

Аналіз останніх досліджень і публікацій

Останнім часом велика увага дослідників привернута питанням розробки та використання біосенсорів та імуносенсорів [1-10]. У роботі [5] наведено ґрунтовний огляд теоретичних основ проектування біосенсорів. Прикладні аспекти використання імуносенсорів обговорюються в [9].

Важливе значення у функціонуванні біосенсорів має фізичне явище флуорисценції, про що йде мова в [3, 4, 10]. У [13] сформульовано основні задачі, пов'язані з дослідженням стійкості у біосенсорах. У роботах [1, 11, 12] йдеться про проектування сенсорів, в основу роботи яких покладено перебіг хімічних реакцій. У роботі [12] для такого роду сенсорів було запропоновано математичне моделювання в класі решітчастих диференціальних рівнянь. У даній роботі такий підхід буде використано для імуносенсорів.

У [14] викладено основні результати щодо використань рівнянь популяційної динаміки. У роботі [11] розроблена і досліджується спрощена модель імунної системи за допомогою диференціальних рівнянь із запізненням, що буде використана в даній роботі.

Мета дослідження

Запропонувати моделі біосенсорів та імуносенсорів у вигляді диференціальних рівнянь у частинних похідних.

1. Структура біосенсорів та імуносенсорів

Біосенсор – це аналітичний прилад, що містить у своєму складі біологічний чутливий елемент (фермент, антитіло, ДНК, клітинні органели, клітини чи шматочки тканин), поєднаний з перетворювачем (електрохімічним, оптичним, калориметричним, акустичним). Вимірювання концентрації мішені аналізатор виконує кількісним перетворенням параметрів реакції у кількісний електричний чи оптичний сигнал.

Серед великого сімейства біосенсорів імуносенсори є типовими сенсорами, що містять шар рецептора, який чутливий і селективний, включаючи імобілізований біологічний елемент, наприклад, антитіло, антиген або хаптен, які є імунологічними рецепторами для молекул, які досліджуються. В імунсорі (імуносенсорі) відбувається реакція, яка грунтується на взаємодії між антитілом і антигеном або маленькими молекулами (хаптенами). Антитіла часто називаються імуноглобулінами тому, що вони є протеїнами, які пов'язані з імунною системою.

Імуноглобуліни використовуються імунною системою для ідентифікації та нейтралізації чужорідних об'єктів. Вони використовують властивості зв'язування антигенів. Антигени і антитіла можуть використовуватися в шарі рецептора у біосенсорах. Зменшення властивостей, які пов'язані з антитілами під час процесу імубілізації антигена, використовуються в конструкції шару рецептора, де антитіла відіграють функцію аналітів (молекул предметного детектування) [9].

Молекули, які пов'язані з детекцією, забезпечують зв'язування антитіл з антигенами, утворюючи складні конструкції. При цьому між антигенами і антитілами утворюються дуже сильні зв'язки з константою зв'язування $Ka = 10^{-12} - 10^{-14}$ [10].

2. Моделі біосенсорів у вигляді диференціальних рівнянь в частинних похідних

2.1. Модель для оптимізації розробки біосенсорів

Оптимізаційні методи проектування [15] біосенсорів вимагають математичного моделювання. Припускаючи симетричну геометрію біосенсора і однорідний розподіл іммобілізованого ферменту та реакції зв'язування у ферментному шарі, з одновимірною в просторі дифузією, яка описана другим законом Фіка, наведемо рівняння реакції такого типу дифузії $(0 < z < d_1, \quad t > 0)$.

$$\frac{\partial E_{red}}{\partial t} = D_{E_{red}} \frac{\partial^2 E_{red}}{\partial z^2} + k_1 E_{ox} G - \\ - 2k_2 E_{red} S_1 - 2k_3 E_{red} S_2, \tag{1}$$

$$\frac{\partial E_{ox}}{\partial t} = D_{E_{ox}} \frac{\partial^2 E_{ox}}{\partial z^2} - k_1 E_{ox} G + \\ + 2k_2 E_{red} S_1 + 2k_3 E_{red} S_2, \tag{2}$$

$$\frac{\partial S_1}{\partial t} = D_{S_1} \frac{\partial^2 S_1}{\partial z^2} - 2k_2 E_{red} S_1 - \\ - k_4 S_1 P_2 + k_5 P_1 S_2, \tag{3}$$

$$\frac{\partial S_2}{\partial t} = D_{S_2} \frac{\partial^2 S_2}{\partial z^2} - 2k_3 E_{red} S_2 + \\ + k_4 S_1 P_2 - k_5 P_1 S_2, \tag{4}$$

$$\frac{\partial P_1}{\partial t} = D_{P_1} \frac{\partial^2 P_1}{\partial z^2} + 2k_2 E_{red} S_1 + \\ + k_4 S_1 P_2 - k_5 P_1 S_2, \tag{5}$$

$$\frac{\partial P_2}{\partial t} = D_{P_2} \frac{\partial^2 P_2}{\partial z^2} + 2k_3 E_{red} S_2 - \\ - k_4 S_1 P_2 + k_5 P_1 S_2, \tag{6}$$

$$\frac{\partial G}{\partial t} = D_G \frac{\partial^2 G_1}{\partial z^2} - k_1 E_{ox} G_1, \tag{7}$$

де z і t означають простір і час, відповідно, $E_{red}(z,t)$ і $E_{ox}(z,t)$ – концентрації окисленої (E_{ox}) і зменшеної (E_{red}) глюкозодегідрогенази, відповідно, $S_1(z,t)$ і $S_2(z,t)$ – концентрації субстратів (фериціаніду та окисленого медіатора), $P_1(z,t)$ і $P_2(z,t)$ – концентрації продуктів реакції (фериціаніду і зменшеного медіатора), $G(z,t)$ – концентрація глюкози, $D_{E_{red}}$, $D_{E_{ox}}$, D_{S_i}, D_{P_i}, D_G – відповідні коефіцієнти дифузії в ферментному шарі, а d_i – товщина ферментного шару, $i = 1, 2$.

За межами шару ферменту відсутня ферментативна реакція $z > d_1$. Кінетика неферментативних реакцій так само як транспорт масопередачі через мембрану $(d_1 < z < d_1 + d_2)$ і у зовнішньому шарі $(d_1 + d_2 < z < d_1 + d_2 + d_3)$ описується аналогічними системами рівнянь реакції-дифузії [16].

Спочатку фермент S_1 рівномірно поширюється у ферментному шарі $0 < z < d_1$. Біосенсор починає працювати при $(t = 0)$, коли з'являється субстрат S_2 та глюкоза на зовнішній межі дифузійного шару $(z = d_1 + d_2 + d_3)$.

Рівняння керування (1-7) є типовими для класу біосенсорів, які використовуються для визначення субстратів [17].

2.2. Модель біосенсора в циліндричних координатах

У роботі [18] розглянуто математичну модель біосенсора, що описує кінетичні властивості бактеріальних ферментативних реакцій у відповідь на токсичні

хімічні речовини та отриману електроактивну дифузію молекули в мініатюрній електрохімічній комірці електроду. Модель характеризує генерований електричний струм як функцію бактерій та концентрацій токсинів, електрохімічних розмірів комірок та електроду.

Для того щоб розрахувати поточний струм як функцію часу, зімітовано дифузію молекул електрохімічного активного продукту ферментативної реакції з концентрацією $C_0(r,z,t)$. Ці молекули окислюються на робочій поверхні електрода та генерують струм. У моделі зроблено припущення, що струм повністю контролюється масою переносу та кінетикою реакцій у розчині на електроді.

Оскільки електрохімічна комірка має циліндричну симетрію, то можна написати рівняння дифузії в циліндричних координатах, відповідно до другого закону Фіка:

$$\frac{\partial C_0(r,z,t)}{\partial t} = D_0\left(\frac{\partial^2 C_0(r,z,t)}{\partial r^2} + \frac{1}{r}\frac{\partial C_0(r,z,t)}{\partial r} + \frac{\partial^2 C_0(r,z,t)}{\partial z^2}\right) + f(t) \quad (8)$$

де D_0 – коефіцієнт дифузії електроліту, а $f(t)$ – швидкість появи електроліту.

2.3. Модель біосенсора, яка використовує кінетику Міхаеліса-Ментена

У роботі [19] розглядається модель біосенсора, яка включає в себе три області: ферментний шар (ферментна мембрана), де відбувається ферментативна реакція; шар транспортування масопередачі, шляхом дифузії обох сполук (субстрату S і продукту P), через напівпроникну мембрану; конвективна область, де концентрація аналіту підтримується постійною.

Припускаючи симетричну геометрію обох мембран та однорідний розподіл іммобілізованого ферменту, в ферментному шарі доцільно використати двокомпартментну математичну модель. Динаміку концентрацій субстрату S, а також продукту P у ферментному шарі можна описати системою рівнянь реакції-дифузії $(t>0)$,

$$\begin{aligned}\frac{\partial s_e}{\partial t} &= d_{S_e}\frac{\partial^2 s_e}{\partial x^2} - \frac{\upsilon_{\max} s_e}{k_M + s_e},\\ \frac{\partial p_e}{\partial t} &= d_{P_e}\frac{\partial^2 p_e}{\partial x^2} - \frac{\upsilon_{\max} s_e}{k_M + s_e}, \quad x\in(0,l_e),\end{aligned} \quad (9)$$

де x та t – зміщення і час; $s_e(x,t)$ і $p_e(x,t)$ – концентрації субстрату та продукту в ферментному шарі; d_{S_e} і d_{P_e} – коефіцієнти дифузії; $\upsilon_{\max}$ – максимальна ферментативна швидкість ($\upsilon_{\max} = k_2 e_0$, e_0 – концентрація ензиму); k_M – константа Міхаеліса ($k_M = (k_{-1}+k_2)/k_1$).

За межами ферментної мембрани відбувається лише транспортування маси за рахунок дифузії обох сполук $(t>0)$,

$$\begin{aligned}\frac{\partial s_m}{\partial t} &= d_{S_m}\frac{\partial^2 s_m}{\partial x^2},\\ \frac{\partial p_m}{\partial t} &= d_{P_m}\frac{\partial^2 p_m}{\partial x^2}, \quad x\in(l_e, l_e+l_m),\end{aligned} \quad (10)$$

де $S_m(x,t)$, $P_m(x,t)$ – концентрації субстрату та продукту реакції; d_{S_m}, d_{S_m} – коефіцієнти дифузії.

2.4. Модель біосенсора на основі рівнянь реакції-дифузії

Зв'язування каталітичної реакції каталази та пероксидази у ферментативному шарі з дифузією в одновимірному просторі, описане законом Фіка, приводить до наступних рівнянь реакції-дифузії, що описують роботу біосенсора [20] у ферментативному шарі $(0<x<d_e,\quad t>0)$:

$$\frac{\partial s_{1,e}}{\partial t} = D_{s_{1,e}}\frac{\partial^2 s_{1,e}}{\partial x^2} - k_1 e_1 s_{1,e} - \frac{k_{21}k_{22}e_2 s_{1,e}s_{2,e}}{k_{21}s_{1,e}+k_{22}s_{2,e}}, \quad (11)$$

$$\frac{\partial s_{2,e}}{\partial t} = D_{s_{2,e}}\frac{\partial^2 s_{2,e}}{\partial x^2} - \frac{k_{21}k_{22}e_2 s_{1,e}s_{2,e}}{k_{21}s_{1,e}+k_{22}s_{2,e}}, \quad (12)$$

$$\frac{\partial p_{1,e}}{\partial t} = D_{p_{1,e}}\frac{\partial^2 p_{1,e}}{\partial x^2} + \frac{k_1 e_1 s_{1,e}}{2}, \quad (13)$$

$$\frac{\partial p_{2,e}}{\partial t} = D_{p_{2,e}} \frac{\partial^2 p_{2,e}}{\partial x^2} + \frac{k_{21}k_{22}e_2 s_{1,e}s_{2,e}}{k_{21}s_{1,e} + k_{22}s_{2,e}}, \quad (14)$$

де x та t означають зміщення і час;

$s_{1,e}(x,t)$, $s_{2,e}(x,t)$ – молярні концентрації субстратів S_1, S_2;

$p_{1,e}(x,t)$, $p_{2,e}(x,t)$ – молярні концентрації продуктів реакції P_1, P_2;

d_e – товщина ферментного шару;

$D_{s_{1,e}}, D_{s_{2,e}}, D_{p_{1,e}}, D_{p_{2,e}}$ – дифузні коефіцієнти, які вважаються сталими;

k_1, k_{21}, k_{22} – сталі швидкості реакції.

За межами ферментного шару відбувається тільки масове перенесення шляхом дифузії субстратів та продуктів реакції. Рівняння керування для зовнішнього дифузійного шару $(t > 0, \quad d_e < x < d_e + d_d)$ представлені припущенням, що зовнішній масовий транспорт підпорядковується обмеженому дифузійному режиму:

$$\frac{\partial c_d}{\partial t} = D_{c_d} \frac{\partial^2 c_d}{\partial x^2}, \quad c = s_1, s_2, p_1, p_2 \quad ,(15)$$

де

$s_{1,d}(x,t), \quad s_{2,d}(x,t), \quad p_{1,d}(x,t), \quad p_{2,d}(x,t)$ означають молярні концентрації субстратів та продуктів у дифузійному шарі товщиною d_d; $D_{s_{1,d}}, D_{s_{2,d}}, D_{p_{1,d}}, D_{p_{2,d}}$ – дифузні коефіцієнти.

Дифузійний шар розглядається як дифузійний шар Нернста [21]. За підходом Нернста шар товщиною d_d залишається незмінним з часом. Зроблено припущення, що розчин знаходиться в русі з однорідною концентрацією у дифузійному шарі.

3. Модель імуносенсора у вигляді решітчастих деференціальних рівнянь

У моделях решітчастих диференціальних рівнянь просторова структура має дискретний характер. Решітчаста динаміка широко використана в задачах [22, 23], оскільки середовища, в яких популяційні види живуть, можуть бути дискретними, а не неперервними.

3.1. Решітчаста модель взаємодії антиген-антитіло для двовимірного масиву біопікселів

Нехай $V_{i,j}(t)$ – концентрація антигенів, $F_{i,j}(t)$ – концентрація антитіл у біопікселі (i, j), $i, j = \overline{1, N}$.

Модель ґрунтується на таких біологічних припущеннях для довільного біопікселя (i, j).

1. Маємо деяку константу народжуваності, $\beta > 0$ для популяції антигенів.
2. Антигени нейтралізуються антитілами з деякою ймовірнісною швидкістю $\gamma > 0$.
3. Популяція антигенів прагне до деякої межі насичення зі швидкістю $\delta_\upsilon > 0$.
4. Ми маємо деяку дифузію антигенів з чотирьох сусідніх пікселів $(i-1, j)$, $(i+1, j)$, $(i, j-1)$, $(i, j+1)$ зі швидкістю дифузії $D\Delta^{-2}$, де $D > 0$ і $\Delta > 0$ є відстань між пікселями.
5. Ми маємо деяку сталу смертності антитіл $\mu_f > 0$.
6. У результаті імунної відповіді ми збільшуємо щільність антитіл з ймовірнісною швидкістю $\eta\gamma$.
7. Популяція антитіл прагне до деякого рівня насичення зі швидкістю $\delta_f > 0$.
8. Імунна відповідь з’являється з деякою сталою затримкою у часі $\tau > 0$.

На основі цього ми розглядаємо дуже просту конструкцію моделі антиген-антитіло із запізненням для двовимірного масиву біопікселів, яка грунтується на добре відомій моделі Марчука [11], [24, 25], і використовує просторовий оператор $\hat{S}$, запропонований у [12]:

$$\begin{aligned} \frac{dV_{i,j}(t)}{dt} &= (\beta - \gamma F_{i,j}(t-\tau)) - \\ &- \delta_\upsilon V_{i,j}(t-\tau)V_{i,j}(t) + \hat{S}\{V_{i,j}\} \\ \frac{dF_{i,j}(t)}{dt} &= (-\mu_f + \eta\gamma V_{i,j}(t-\tau) - \\ &- \delta_f F_{i,j}(t)F_{i,j}(t))F_{i,j}(t) \end{aligned} \quad (16)$$

Модель (16) задана початковими функціями (17):

$$V_{i,j}(t) = V^0_{i,j}(t) \geq 0,$$
$$F_{i,j}(t) = F^0_{i,j}(t) \geq 0, \quad t \in [-\tau, 0), \quad (17)$$
$$V_{i,j}(0), \quad F_{i,j}(0) > 0.$$

Побудова моделі ґрунтувалася на ряді біологічних припущень щодо взаємодії колоній антигенів та антитіл [26-28].

Висновки та перспективи подальших досліджень

У роботі розглянуто підходи до розробки математичних моделей біосенсорів та імуносенсорів у вигляді диференціальних рівнянь у частинних похідних, які б враховували біологічні припущення щодо основних компонент пристроїв – симетричну геометрію біосенсорів і однорідний розподіл іммобілізованого ферменту та реакції зв'язування у ферментному шарі, кінетичні властивості бактеріальних ферментативних реакцій, кінетику Міхаеліса-Ментена, колонії антигенів і антитіл, локалізованих у пікселях, дифузії колонії антигенів між пікселями.

У роботі запропоновано модель імуносенсора, яка ґрунтується на системі решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням. Побудова моделі ґрунтувалася на ряді біологічних припущень щодо взаємодії колоній антигенів та антитіл, а також дифузії антигенів. Для опису дискретних у просторі колоній, локалізованих у відповідних пікселях, використано апарат решітчастих диференціальних рівнянь.

У подальших дослідженнях необхідно провести дослідження стійкості моделей біосенсорів та імуносенсорів на основі частинних похідних та решітчастих диференціальних рівнянь із запізненнням.

Література

1. L. Mosinska, K. Fabisiak, K. Paprocki, M. Kowalska, P. Popielarski, M. Szybowicz, A. Stasiak, et al., "Diamond as a transducer material for the production of biosensors," Przemysl Chemiczny, vol. 92, no. 6, pp. 919–923, 2013.
2. C. Adley, "Past, present and future of sensors in food production," Foods, vol. 3, no. 3, pp. 491–510, Aug. 2014. doi: 10 . 3390 / foods3030491. [Online]. Available: https ://doi.org/10.3390/foods3030491.
3. A. Kłos-Witkowska, "Enzyme-based fluorescent biosensors and their environmental, clinical and industrial applications," Polish Journal of Environmental Studies, vol. 24, pp. 19–25, 2015. doi: 10.15244/pjoes/28352. [Online]. Available: https://doi.org/10.15244/pjoes/28352.
4. M. Burnworth, S. Rowan, and C. Weder, "Fluorescent sensors for the detection of chemical warfare agents," Chemistry - A European Journal, vol. 13, no. 28, pp. 7828–7836, Sep. 2007. doi: 10.1002/chem.200700720. [Online]. Available: https://doi.org/10.1002/chem.200700720.
5. P. Mehrotra, "Biosensors and their applications – a review," Journal of Oral Biology and Craniofacial Research, vol. 6, no. 2, pp. 153–159, May 2016. doi: 10.1016/j.jobcr.2015. 12.002. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.12.002.
6. Martsenyuk V.P. Study of classification of immunosensors from viewpoint of medical tasks / A. Klos-Witkowska, A.S. Sverstiuk // Medical informatics and engineering. – 2018.-№ 1(41). – p.13-19. doi: https://dx.doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2018.1.8887.
7. Бігуняк Т.В. Деякі аспекти використання імуносенсорів у медицині / Т.В. Бігуняк, А.С. Сверстюк, К.О. Бігуняк // Медичний форум. – 2018. – № 14 (14). – С. 8-11.
8. Martsenyuk V.P. On principles, methods and areas of medical and biological application of optical immunosensors / A. Klos-Witkowska, A.S. Sverstiuk, T.V. Bihunyak // Medical informatics and engineering. – 2018.-№ 2 (42). – p.28-36. doi: https://dx.doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2018.2.9289.
9. C. Moina and G. Ybarra, "Fundamentals and applications of immunosensors," Advances in immunoassay technology, pp. 65–80, 2012.
10. A. Kłos-Witkowska, "The phenomenon of fluorescence in immunosensors," Acta Biochimica Polonica, vol. 63, no. 2, pp. 215–221, 2016. doi: 10.18388/abp.2015_1231. [Online]. Available: https://doi.org/10.18388/abp.2015_1231.
11. V. Marzeniuk, "Taking into account delay in the problem of immune protection of organism," Nonlinear Analysis: Real World Applications, vol. 2, no. 4, pp. 483–496, 2001, cited By 2. doi: 10.1016/S1468-1218(01)00005-0. [Online]. Available: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0041331752&doi=10.1016%2fS1468-1218%2801%2900005-0&partnerID=40&md5=9943d225f352151e77407b48b18ab1a9.
12. A. Prindle, P. Samayoa, I. Razinkov, T. Danino, L. S. Tsimring, and J. Hasty, "A sensing array of radically coupled genetic 'biopixels'," Nature, vol. 481, no. 7379, pp. 39–44, Dec. 2011. doi: 10 .1038/ nature10722. [Online]. Available: https : // doi . org/ 10 .1038/nature10722.
13. T. D. Gibson, "Biosensors: The stabilité problem," Analusis, vol. 27, no. 7, pp. 630–638,1999.

14. Y. Kuang, Delay differential equations with applications in population dynamics. New York:Academic Press, 1993.
15. 3 11 Romas Baronas, Antanas Žilinskas, Linas Litvinas, Optimal design of amperometric biosensors applying multi-objective optimization and decision visualization, Electrochimica Acta, Volume 211, 2016, Pages 586-594, ISSN 0013-4686,https://doi.org/10.1016/j.electacta.2016.06.101.
16. V. Ašeris, E. Gaidamauskaitė, J. Kulys, R. Baronas, Modelling glucose dehydrogenase-based amperometric biosensor utilizing synergistic substrates conversion, Electrochimica Acta, Volume 146, 2014, Pages 752-758, ISSN 0013-4686, https://doi.org/10.1016/j.electacta.2014.08.125.]
17. Juozas Kulys, Lidija Tetianec, Synergistic substrates determination with biosensors, Biosensors and Bioelectronics, Volume 21, Issue 1, 2005, Pages 152-158, ISSN 0956-5663, https://doi.org/10.1016/j.bios.2004.08.013.
18. Rachela Popovtzer, Amir Natan, Yosi Shacham-Diamand, Mathematical model of whole cell based bio-chip: An electrochemical biosensor for water toxicity detection, Journal of Electroanalytical Chemistry, Volume 602, Issue 1, 2007, Pages 17-23, ISSN 1572-6657, https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2006.11.022.
19. Romas Baronas, Nonlinear effects of diffusion limitations on the response and sensitivity of amperometric biosensors, Electrochimica Acta, Volume 240, 2017, Pages 399-407, ISSN 0013-4686, https://doi.org/10.1016/j.electacta.2017.04.075.
20. Vytautas Ašeris, Romas Baronas, Juozas Kulys, Modelling the biosensor utilising parallel substrates conversion, Journal of Electroanalytical Chemistry, Volume 685, 2012, Pages 63-71, ISSN 1572-6657, https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2012.06.025.
21. Mikhail A. Vorotyntsev, Anatoly E. Antipov, Reduction of bromate anion via autocatalytic redox-mediation by Br2/Br− redox couple. Theory for stationary 1D regime. Effect of different Nernst layer thicknesses for reactants, Journal of Electroanalytical Chemistry, Volume 779, 2016, Pages 146-155, ISSN 1572-6657, https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2016.06.004.
22. H. Niu, "Spreading speeds in a lattice differential equation with distributed delay," Turkish Journal of Mathematics, vol. 39, no. 2, pp. 235–250, 2015.
23. A. Hoffman, H. Hupkes, and E. Van Vleck, "Entire solutions for bistable lattice differential equations with obstacles," 2017.
24. G. Marchuk, R. Petrov, A. Romanyukha, and G. Bocharov, "Mathematical model of antiviral immune response. i. data analysis, generalized picture construction and parameters evaluation for hepatitis b," Journal of Theoretical Biology, vol. 151, no. 1, pp. 1–40, 1991, cited By 38. doi: 10.1016/S0022-5193(05)80142-0. [Online]. Available: https:// www.scopus.com/inward/ record.uri?eid=2-s2.0-0025819779&doi=10.1016%2fS0022-5193%2805%2980142&partnerID=40& md5=f850637085913 dc18f8e 52c5b3f28600.
25. A. Nakonechny and V. Marzeniuk, "Uncertainties in medical processes control," LectureNotes in Economics and Mathematical Systems, vol. 581, pp. 185–192, 2006, cited By 2.doi: 10.1007/3- 540-35262- 7_11. [Online]. Available: https://www.scopus.com/inward / record . uri? eid = 2 - s2 . 0 - 53749093113 & doi = 10 . 1007 % 2f3 - 540 - 35262 - 7_11&partnerID=40&md5=03be7ef103cbbc1e94cacbb471daa03f.
26. Марценюк В.П. Модель імуносенсора на основі решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням / А.С. Сверстюк // Штучний інтелект. – 2018. – № 1. – С. 42-47.
27. Martsenyuk V. Stability, bifurcation and transition to chaos in a model of immunosensor based on lattice differential equations with delay / A. Klos-Witkowska, A. Sverstiuk // Electronic Journal of Qualitative Theory of Differential Equations: No. 2018(27), p. 1-31. ISSN: 1417-3875. doi: 10.14232/ejqtde.2018.1.27.
28. Martsenyuk V. On Application of Latticed Differential Equations with a Delay for Immunosensor Modeling / I. Andrushchak, P. Zinko, A. Sverstiuk // Journal of Automation and Information Sciences – 2018. – Volume 50 – Issue 6 – ISSN:1064-2315 – Scopus Journal Metrics SJR: 0.238, SNIP: 0.464 – p. 55-65. doi: 10.1615/JAutomatInfScien.v50.i6.50.http://www.dl.begellhouse.com/journals/2b6239406278e43e,5157b39e78fe0c7d,4cf3a70e5bbff6aa.html.

References

1. L. Mosinska, K. Fabisiak, K. Paprocki, M. Kowalska, P. Popielarski, M. Szybowicz, A. Stasiak, et al., "Diamond as a transducer material for the production of biosensors," Przemysl Chemiczny, vol. 92, no. 6, pp. 919–923, 2013.
2. C. Adley, "Past, present and future of sensors in food production," Foods, vol. 3, no. 3, pp. 491–510, Aug. 2014. doi: 10 . 3390 / foods3030491. [Online]. Available: https ://doi.org/10.3390/foods3030491.
3. A. Kłos-Witkowska, "Enzyme-based fluorescent biosensors and their environmental, clinical and industrial applications," Polish Journal of Environmental Studies, vol. 24, pp. 19–25, 2015. doi: 10.15244/pjoes/28352. [Online]. Available: https://doi.org/10.15244/pjoes/28352.
4. M. Burnworth, S. Rowan, and C. Weder, "Fluorescent sensors for the detection of chemical warfare agents," Chemistry - A European Journal, vol. 13, no. 28, pp. 7828–7836, Sep. 2007. doi: 10.1002/chem.200700720. [Online]. Available: https://doi.org/10.1002/chem.200700720.
5. P. Mehrotra, "Biosensors and their applications – a review," Journal of Oral Biology and Craniofacial Research, vol. 6, no. 2, pp. 153–159, May 2016. doi: 10.1016/j.jobcr.2015. 12.002. [Online]. Available: https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.12.002.

6. Martsenyuk V.P. Study of classification of immunosensors from viewpoint of medical tasks / A. Klos-Witkowska, A.S. Sverstiuk // Medical informatics and engineering. – 2018.-№ 1(41). – p.13-19. doi: https://dx.doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2018.1.8887.
7. Bihuniak T.V. Deiaki aspekty vykorystannia imunosensoriv u medytsyni / T.V. Bihuniak, A.S. Sverstiuk, K.O. Bihuniak // Medychnyi forum. – 2018. – № 14 (14). – S. 8-11.
8. Martsenyuk V.P. On principles, methods and areas of medical and biological application of optical immunosensors / A. Klos-Witkowska, A.S. Sverstiuk, T.V. Bihunyak // Medical informatics and engineering. – 2018.-№ 2 (42). – p.28-36. doi: https://dx.doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2018.2.9289.
9. C. Moina and G. Ybarra, "Fundamentals and applications of immunosensors," Advances in immunoassay technology, pp. 65–80, 2012.
10. A. Kłos-Witkowska, "The phenomenon of fluorescence in immunosensors," Acta Biochimica Polonica, vol. 63, no. 2, pp. 215–221, 2016. doi: 10.18388/abp.2015_1231. [Online]. Available: https://doi.org/10.18388/abp.2015_1231.
11. V. Marzeniuk, "Taking into account delay in the problem of immune protection of organism," Nonlinear Analysis: Real World Applications, vol. 2, no. 4, pp. 483–496, 2001, cited By 2. doi: 10.1016/S1468-1218(01)00005-0. [Online]. Available: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0041331752&doi=10.1016%2fS1468-1218%2801%2900005-0&partnerID=40&md5=9943d225f352151e77407b48b18ab1a9.
12. A. Prindle, P. Samayoa, I. Razinkov, T. Danino, L. S. Tsimring, and J. Hasty, "A sensing array of radically coupled genetic 'biopixels'," Nature, vol. 481, no. 7379, pp. 39–44, Dec. 2011. doi: 10 .1038/ nature10722. [Online]. Available: https : // doi . org/ 10 .1038/nature10722.
13. T. D. Gibson, "Biosensors: The stabilité problem," Analusis, vol. 27, no. 7, pp. 630–638,1999.
14. Y. Kuang, Delay differential equations with applications in population dynamics. New York:Academic Press, 1993.
15. 3 11 Romas Baronas, Antanas Žilinskas, Linas Litvinas, Optimal design of amperometric biosensors applying multi-objective optimization and decision visualization, Electrochimica Acta, Volume 211, 2016, Pages 586-594, ISSN 0013-4686,https://doi.org/10.1016/j.electacta.2016.06.101.
16. V. Ašeris, E. Gaidamauskaitė, J. Kulys, R. Baronas, Modelling glucose dehydrogenase-based amperometric biosensor utilizing synergistic substrates conversion, Electrochimica Acta, Volume 146, 2014, Pages 752-758, ISSN 0013-4686, https://doi.org/10.1016/j.electacta.2014.08.125.]
17. Juozas Kulys, Lidija Tetianec, Synergistic substrates determination with biosensors, Biosensors and Bioelectronics, Volume 21, Issue 1, 2005, Pages 152-158, ISSN 0956-5663, https://doi.org/10.1016/j.bios.2004.08.013.
18. Rachela Popovtzer, Amir Natan, Yosi Shacham-Diamand, Mathematical model of whole cell based bio-chip: An electrochemical biosensor for water toxicity detection, Journal of Electroanalytical Chemistry, Volume 602, Issue 1, 2007, Pages 17-23, ISSN 1572-6657, https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2006.11.022.
19. Romas Baronas, Nonlinear effects of diffusion limitations on the response and sensitivity of amperometric biosensors, Electrochimica Acta, Volume 240, 2017, Pages 399-407, ISSN 0013-4686, https://doi.org/10.1016/j.electacta.2017.04.075.
20. Vytautas Ašeris, Romas Baronas, Juozas Kulys, Modelling the biosensor utilising parallel substrates conversion, Journal of Electroanalytical Chemistry, Volume 685, 2012, Pages 63-71, ISSN 1572-6657, https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2012.06.025.
21. Mikhail A. Vorotyntsev, Anatoly E. Antipov, Reduction of bromate anion via autocatalytic redox-mediation by Br2/Br− redox couple. Theory for stationary 1D regime. Effect of different Nernst layer thicknesses for reactants, Journal of Electroanalytical Chemistry, Volume 779, 2016, Pages 146-155, ISSN 1572-6657, https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2016.06.004.
22. H. Niu, "Spreading speeds in a lattice differential equation with distributed delay," Turkish Journal of Mathematics, vol. 39, no. 2, pp. 235–250, 2015.
23. A. Hoffman, H. Hupkes, and E. Van Vleck, "Entire solutions for bistable lattice differential equations with obstacles," 2017.
24. G. Marchuk, R. Petrov, A. Romanyukha, and G. Bocharov, "Mathematical model of antiviral immune response. i. data analysis, generalized picture construction and parameters evaluation for hepatitis b," Journal of Theoretical Biology, vol. 151, no. 1, pp. 1–40, 1991, cited By 38. doi: 10.1016/S0022-5193(05)80142-0. [Online]. Available: https:// www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0025819779&doi=10.1016%2fS0022-5193%2805%2980142&partnerID=40&md5=f850637085913 dc18f8e 52c5b3f28600.
25. A. Nakonechny and V. Marzeniuk, "Uncertainties in medical processes control," LectureNotes in Economics and Mathematical Systems, vol. 581, pp. 185–192, 2006, cited By 2.doi: 10.1007/3-

540- 35262- 7_11. [Online]. Available: https://www.scopus.com/inward / record . uri? eid = 2 - s2 . 0 - 53749093113 & doi = 10 . 1007 % 2f3 – 540 - 35262 - 7_11&partnerID=40&md5=03be7ef103cbbc1e94cacbb471daa03f.

26. Martseniuk V.P. Model imunosensora na osnovi reshitchastykh dyferentsialnykh rivnian iz zapiznenniam / A.S. Sverstiuk // Shtuchnyi intelekt. – 2018. – № 1. – S. 42-47.
27. Martsenyuk V. Stability, bifurcation and transition to chaos in a model of immunosensor based on lattice differential equations with delay / A. Klos-Witkowska, A. Sverstiuk // Electronic Journal of Qualitative Theory of Differential Equations: No. 2018(27), p. 1-31. ISSN: 1417-3875. DOI: 10.14232/ejqtde.2018.1.27.
28. Martsenyuk V. On Application of Latticed Differential Equations with a Delay for Immunosensor Modeling / I. Andrushchak, P. Zinko, A. Sverstiuk // Journal of Automation and Information Sciences – 2018. – Volume 50 – Issue 6 – ISSN:1064-2315 – Scopus Journal Metrics SJR: 0.238, SNIP: 0.464 – p. 55-65. doi: 10.1615/JAutomatInfScien.v50.i6.50.http://www.dl.begellhouse.com/journals/2b6239406278e43e,5157b39e78fe0c7d,4cf3a70e5bbff6aa.html.

RESUME

V.P. Martsenyuk, A.S. Sverstiuk, N.V. Kozodii

About approaches on mathematical simulation of biosensor and immunosensor dynamic systems

The paper considers the approach to the mathematical models of biosensors and immunosensors that take into account biological assumptions about the main components of the device: the symmetric geometry of the biosensor and the homogeneous distribution of the immobilized enzyme and the binding reaction in the enzyme layer, the kinetic properties of the bacterial enzymatic reactions, the Micheleis-Menten kinetics, the colonies antigens and antibodies localized in pixels, diffusion of colonies of antigens between pixels, and others.

In the work the model of immunosensor is proposed, which is based on the system of lattice differential equations with delay. The construction of the model is based on a number of biological assumptions about the interaction of colonies of antigens and antibodies, as well as the diffusion of antigens.

Namely, they are the following:

– we have some constant birthrate for antigen population; antigens are neutralized by antibodies with some probability rate;
– antigens are neutralized by antibodies with some probability rate;
– we have some diffusion of antibodies from four neighboring pixels with diffusion rate;
– we have some constant dirthrate of antibodies;
– as a result of immune response we have increase of density of antibodies with probability rate; antibody population tends to some carrying capacity with some rate;
– immune response appears with some constant time delay.

The most important thing is to take into account spacially discrete character of the model. On the other hand we use the predator-prey model for the description of immune response in each pixel. The time delay of immune response is described by the apparatus of delay differential equations. For the description of discrete spaces in the space of the colonies, localized in the corresponding pixels, the apparatus of lattice differential equations is used. Lattice differential equations arise in many applied subjects, such as chemical reaction, image processing, material science, and biology. In the models of lattice differential equations, the spatial structure has a discrete character, and lattice dynamics have recently been extensively used to model biological problems since the environment in which the species population lives may be discrete but not continuous. Such approach is appropriate for our problem.

Надійшла до редакції 12.09.2018